

Efectos de los antimicrobianos sobre la flora intestinal: Sus modificaciones con los antibióticos más utilizados en gastroenterología

Dr. Vasen, W.*

Dra. Fiorentino, Roxana**

* Infectólogo Coordinador del Grupo de Trabajo en Infectología del Hospital de Gastroenterología "Dr. Carlos Bonorino Udaondo" Caseros 2061, Buenos Aires, Argentina.

** Gastroenteróloga del Hospital de Gastroenterología "Dr. Carlos Bonorino Udaondo" Caseros 2061, Buenos Aires, Argentina.

SUMMARY

This is an analytical of changes that antibiotics cause on intestinal microflora with special attention to the antibiotics used in the clinical practice of gastroenterology. We wish to special attention to antibiotics such as metronidazole, clarithromycin, fluoroquinolone, cephalosporin and imipenem. In each case changes produce by this drug and microbial resisted are analyzed. A prudencial and justified use of this group of antibiotis is suggested.

Index: Antibióticos, quinolonas fluoradas, metronodazol, claritromicina, cefalosporinas, imipenem flora intestinal, microflora intestinal, decontaminación intestinal selectiva.
Acta Gastroent. Latinoamericana. 33:2003

INTRODUCCION

Analizaremos a continuación algunos aspectos destacados de la acción de los anti microbianos más utilizados en la práctica clínica gastroenterológica y su efecto sobre la flora intestinal.

Definimos a la flora intestinal como la población de microorganismos que integran los espacios internos y externos durante la salud normal de los seres vivos y está integrada por un conjunto de bacterias, hongos, protozoarios, y virus⁽¹⁾

El desarrollo del conocimiento es un espiral ascendente que siempre encuentra avances y retrocesos basados en hipótesis afirmativas o negativas que son la base de ese desarrollo, estas hipótesis pueden ser verdades transitorias que nuevas hipótesis demostraría su veracidad o falsedad, pero es el camino de la ciencia, y como ejemplo de esto tenemos estas hipótesis dispares que son base de este conocimiento. Desde el inicio del siglo XIX se discutió sobre la importancia que tenían estos gérmenes en la vida del hombre fue así que en 1901 Metchnikoff⁽²⁾ sostenía que los microorganismos competían con los factores esenciales para la vida de los huéspedes y que la misma era perjudicial para el hombre, en el otro extremo se encontraba Luis Pasteur⁽³⁾ quien sostenía que la flora normal intestinal era esencial para la vida. Muchos años después, Reyniers⁽⁴⁾ demuestra que diferentes animales pueden estar libres de flora intestinal en diferentes etapas evolutivas⁽⁴⁾.

¿Cómo adquiere el hombre la flora intestinal?

La colonización microbiana comienza inmediatamente después del nacimiento y depende del tipo del nacimiento, parto o cesárea, de la alimentación con leche materna o fórmulas lácteas que recibe el recién nacido y de la duración de la internación después del nacimiento entre los factores

más destacados. ^(5,6)

Al séptimo día del nacimiento, el 61% de los recién nacidos por parto normal tienen *Bacteroides fragilis* en la materia fecal y sólo se lo encuentra en el 9% de los nacidos por parto por cesárea ⁽⁷⁾

¿Cuál es la flora intestinal normal?

Estudios de flora intestinal normal demuestran que la misma es variable dependiendo de la ubicación del tubo digestivo, de la etapa de la vida y de la alimentación.

En el estómago existe una cantidad de 10^3 unidades formadoras de colonias por mililitro (ufc/ml) y esta integrada en su mayoría por cocos gram positivos aeróbicos como estreptococos, estafilococos, lactobacilos, *Helicobacter pylori* y algunas especies de hongos. En el intestino delgado la cantidad aumenta a 10^4 ufc/ml, con estreptococos, estafilococos, lactobacilos y gérmenes como *veionellae*,

actinomices y *Escheriquia coli* pueden aislarse en bajas concentraciones sin embargo en la medida que nos acercamos al ileon distal aumenta la presencia de *E.coli*, y gérmenes anaeróbicos como bacteroides, bifidobacterium, fusobacterium, y clostridium.

En el colon la concentración bacteriana es de 10^{11} a 10^{12} ufc/ml con una relación mil veces mayor de anaeróbicos sobre la flora aeróbica, con un franco predominio de bacteroides, bifidobacterias, cocos gram positivos anaeróbicos, clostridium, y diferentes enterobacterias encontrándose más de 400 especies diferentes integrando la flora intestinal normal (Cuadro 1) ^(8,9)

Cuadro N°1: Flora normal del tracto gastrointestinal, Especies y logaritmo por gramo según su ubicación y su concentración expresada en Log. por gramo de contenido ⁽⁸⁻⁹⁾.

Gérmenes	Estómago	Intestino delgado proximal	Intestino delgado distal (ileon)	Intestino grueso
Concentración total de organismos	0 a 10^8	0 a 10^5	10^3 a 10^9	10^{10} a 10^{12}
<i>H pylori</i>	0 a 10^8	—	—	—
Estreptococo	0 a 10^3	0 a 10^4	10^2 a 10^6	10^5 a 10^{10}
Estafilococo	0 a 10^2	0 a 10^3	10^2 a 10^5	10^4 a 10^9
Lactobacilos	0 a 10^3	0 a 10^4	10^2 a 10^5	10^5 a 10^{10}
Enterobacterias	0 a 10^2	0 a 10^3	10^2 a 10^7	10^4 a 10^{10}
Hongos	0 a 10^2	0 a 10^2	10^2 a 10^4	10^4 a 10^6
Bacteroides	Raros	0 a 10^3	10^3 a 10^7	10^{10} a 10^{12}
Bifidobacteria	Raros	0 a 10^4	10^3 a 10^9	10^8 a 10^{11}
Estreptococos anaeróbicos	Raros	0 a 10^3	10^2 a 10^6	10^{10} a 10^{12}
Clostridium	Raros	Raro	10^2 a 10^4	10^6 a 10^{11}
Eubacterias	Raro	Raro	Raro	10^9 a 10^{12}

¿De que depende el efecto de los antimicrobianos sobre la flora intestinal?

El efecto de los antimicrobianos sobre la flora intestinal está relacionado con la concentración de la droga en la luz intestinal, con su eliminación y con el espectro antimicrobiano de la droga utilizada ⁸.

¿Qué efectos producen además los antimicrobianos sobre la materia fecal?

Algunos antimicrobianos como la ampicilina y el metronidazol aumentan en un 97% el volumen de la materia fecal y en un 69% la cantidad de fibra de su composición ¹⁰.

También afectan la excreción fecal de pigmentos biliares como el urobilinógeno, vancomicina, clindamicina, eritromicina y ampicilina disminuyen significativamente su excreción mientras que metronidazol, doxiciclina, ácido nalidixico y trimetoprima/sulfametoxazol no la modifican. Ampicilina, metronidazol y clindamicina también disminuyen la excreción

de bilirrubina conjugada y estos cambios, pueden también ser responsables de las modificaciones de estas drogas sobre la materia fecal¹¹.

¿Que utilidad tiene la reducción de la flora intestinal en la cirugía digestiva?

El uso de antibióticos para disminuir la carga bacteriana del intestino logra disminuir el riesgo de contaminación en los procedimientos quirúrgicos intestinales. El uso combinado de eritromicina y neomicina oral reduce la concentración de bacterias colónicas y la incidencia de infecciones del sitio quirúrgico del 35% al 9%^{12,13}.

¿Qué efectos tiene el uso de antimicrobianos en las diferentes patologías gastrointestinales y su repercusión sobre la flora fecal?

Uno de los usos de antimicrobianos más frecuentes en la actualidad para tratamientos de la patología digestiva, lo constituyen los diferentes esquemas terapéuticos para la erradicación del *Helicobacter pylori*. Analizaremos a continuación algunas de las drogas más utilizadas y sus efectos sobre la flora intestinal.

El uso de claritromicina en 10 voluntarios sanos en dosis de 250 mg/dos veces al día/ vía oral (mg/12Hs/O.) reduce la cantidad de estreptococos y enterobacterias en la materia fecal. El uso de eritromicina a razón de 1 gr./12Hs/O. ha reducido en 10 voluntarios sanos la cantidad de enterococos, estreptococos y enterobacterias con un aumento de estafilococos en la materia fecal¹⁴.

En un estudio comparativo con amoxicilina con y sin inhibidores de la bomba de protones (IBP) demostró que 2 de 40 pacientes que recibieron amoxicilina colonizaron su cavidad oral con enterobacterias y aumentaron las concentraciones de beta lactamasas en BGN de la materia fecal y de bacterias resistentes mientras que no se observaron cambios en 14 pacientes tratados con IBP sin amoxicilina¹⁵.

En otro estudio observaron aumento de la resistencia de bacteroides y la misma se mantuvo hasta dos semanas después de terminado su uso¹⁶.

Un estudio que analizó el tratamiento de *H.pylori* observó que la resistencia de los anaeróbios a la claritromicina aumentó del 2 al 76% después de 4 semanas de ser utilizada¹⁷.

El uso de IBP con claritromicina y metronidazol también se encontró asociado al aislamiento de *Clostridium difficile* en 4 de 51 pacientes tratados sin que ningún paciente presentase síntomas de diarrea y todos ellos se normalizaron a las cuatro semanas de terminado el tratamiento¹⁸.

¿Qué pasa cuando utilizamos quinolonas?

Las quinolonas como norfloxacin y cirpofloxacin tienen una alta concentración en materia fecal que varían desde 100 a 2.200 mg/Kg. De materia fecal, afectando la flora intestinal gram negativa con pocos cambios sobre la flora gram positiva, su uso se asocia a un aumento de la concentración inhibitoria mínima de la mayoría de las

enterobacterias^{19,20}.

Con el uso de otras quinolonas como ofloxacin, lomefloxacin y levofloxacin se ha observado una disminución de la flora aeróbica gram negativa, gatifloxacin ha producido una eliminación de *E.coli* en materia fecal con un aumento de estafilococo en materia fecal²¹⁻²³.

¿Qué sucede cuando utilizamos cefalosporinas?

Se ha estudiado que el uso de cefalosporinas como Cefepime, cefpodoxime, cefprozil y cefibuten en el tratamiento de infecciones urinarias ha producido una reducción de la cantidad de enterobacterias en la flora fecal y un aumento de la cantidad de enterococos²⁴. Cefixime ha disminuído notoriamente *E.coli* y estreptococos con aumento de enterococos y en 5 casos con aislamiento de *Clostridium difficile* y en un caso con la presencia de toxina positiva de *C.difficile*²⁵.

Ceftriaxona produce una disminución de *E.coli* en materia fecal²⁶.

¿Cómo se altera la flora intestinal con los Carbapenems?

El imipenem utilizado a dosis de 2 a 4 gramos por día, se encuentra en concentraciones de 0,5 a 11,3 mg/kg. de materia fecal, su uso reduce toda la flora intestinal bacteriana, tanto aeróbica como anaeróbica y este efecto se recupera recién después de 14 días de terminado su uso²⁷.

¿El uso local dermatológico de antibióticos altera la flora intestinal?

Se ha demostrado que el uso local de metronidazol al 1% en pacientes con rosácea no afecta la flora de la materia fecal²⁸, sin embargo otros antimicrobianos como clindamicina utilizado al 1% en pacientes con acné se ha asociado en dos pacientes al hallazgo de toxina positiva para *C.difficile* sin experimentar diarrea²⁹.

¿Qué sucede con el uso de antimicrobianos en la decontaminación intestinal selectiva?

El uso de antibióticos para la decontaminación intestinal (DI) en pacientes cirróticos es en la actualidad una medida terapéutica aceptada para prevenir la recaída de la peritonitis bacteriana espontánea³⁰.

Sin embargo, el uso de norfloxacin en DI en un grupo de 28 pacientes tratados se asoció a un 37,5% resistencia de *E.coli* a quinolonas, mientras que en 55 paciente que no habían sido tratados para DI, se observó que el 1,5% de BGN tenía resistencia a quinolonas³¹.

Otros autores han encontrado para *E.coli* un porcentaje elevado de resistencia a quinolonas, del 82%, en pacientes previamente tratados y de solo el 25% en pacientes que no habían sido tratados³².

CONCLUSION

Existen múltiples usos beneficiosos en diferentes circunstancias en que, utilizando antimicrobianos indicados, en posologías específicas son útiles para el tratamiento de diferentes situaciones de la práctica

gastroenterológica habitual como ser el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*, la profilaxis en cirugía intestinal y el uso en decontaminación intestinal selectiva, entre otras indicaciones, pero, este uso produce una alteración en la composición de la flora intestinal que puede verse con bajas dosis y tratamientos cortos o hasta en su uso local y ser duradera pese a finalizado su uso, sin embargo, no es claro el impacto de estas alteraciones en la práctica clínica. Es sabido que este uso produce un

aumento de resistencia a diferentes antimicrobianos.

Es por estos motivos que consideramos que el uso de estas drogas tiene que estar justificado, respetando su uso en las situaciones donde está científicamente demostrado su beneficio.

Son necesarios estudios prospectivos de sensibilidad de la flora intestinal para conocer el impacto de los antimicrobianos sobre la misma y su importancia clínico terapéutica.

Resumen

Se revisa la bibliografía referente a las alteraciones que producen los antimicrobianos sobre la flora intestinal, considerando las situaciones más utilizadas en la gastroenterología práctica. Se enfatiza sobre la acción de los drogas como macrólidos, metronidazol, quinolonas, cefalosporinas y carbapenems. Se analiza en cada caso los cambios producidos y la resistencia descrita. Se sugiere un uso prudencial y justificado de este grupo de drogas.

BIBLIOGRAFIA

- 1-Mackowiak, PA: *The normal microbial flora*, Medical progress, *The New Engl Journal of Med* 1982;307(2):83-93.
- 2-Metchnikoff E: *Sur la flore du corps humain*. Manchester Lit Philos Soc. 1901;45:1-38.
- 3-Schottelius M: *Die Bedeutung der Darmbakterien für die Ernährung*. II Arch Hyg 1902;42:48-70.
- 4-Reyniers JA, Wagner M, Trexler PC, Luckey TD, Ervin RF, Gordon HA: *A complete life cycle in the "germen-free" Bantam chicken*. *Nature* 1949;163:67-68.
- 5-Hurst V: *Colonization in the newborn*. In: Maibach HI, Hildick-Smith G, eds. *Skin bacteria and their role in the infections*. New York: McGraw-Hill, 1965:127-141.
- 6-Noble WC: *Microbiology of human skin*. 2d ed. London: Lloyd-Luke Medical Books, 1981:362-365.
- 7-Long SS, Swenson RM: *Development of anaerobic fecal flora in healthy newborn infants*. *J Pediatr* 1977;91:298-301.
- 8-Simon GL and Gorbach SL: *The human intestinal microflora*. *Digestive Diseases and Sciences* 1986;31(9):147S-162S.
- 9-Simon GL and Gorbach S: *Normal alimentary tract microflora*, in *Infections of the Gastrointestinal Tract*, Ed MJ Blaiser. PD Smith, JI Ravdin. HB Greenberg and RL Guerrant. Raven Press Ltd, New York 1995:53-69.
- 10-Kurpad AV, Shetty PS: *Effects of antimicrobial therapy of fecal bulking*. *Gut* 1986;27:55-58.
- 11-Saxeholt H, Carlstedt-Duke B, Hoverstad T, Lingaas E, Norin KE, Steinbakk M and Midtvedt T: *Influence of antibiotics on the faecal excretion of the bile pigments in healthy subjects*. *Scand J Gastroenterol* 1986;21(8):991-996.
- 12-Bartlett JG, Condon RE, Gorbach SL, Clarke JS, Nichols RL and Ochi S: *Veterans administration cooperative study on bowel preparation for selective colorectal operations: Impact of oral antibiotic regimen on colonic flora, wound irrigation cultures and bacteriology of septic complication*. *Ann Surg* 1978;188:249-254.
- 13-Clarke JS, Condon RE, Bartlett JG, Gorbach SL, Nichols RL and Ochi S: *Preoperative oral antibiotics reduce septic complications of colon operations: Results of prospective, randomized, double-blind clinical study*. *Ann Surg* 18:251-259, 1977.
- 14-Brismar B, Edlund C and Nord CE: *Comparative effects of clarithromycin and erythromycin on the normal intestinal microflora*. *Scand J Infect Dis* 1991;23:635-642.
- 15-Stark CA, Adamsson I, Edlund C, Sjosted S, Seensalu R, Wikstrom B and Nord CE: *Effects of omeprazole and amoxicillin on the human oral and gastrointestinal microflora in patients with Helicobacter pylori infection*. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:927-939.
- 16-Edlund C, Alvan G, Barkholt L, Vacheron F and Nord CE: *Pharmacokinetics and comparative effects of telithromycin (HMR 3647) and clarithromycin on the oropharyngeal and intestinal microflora*. *J Antimicrob Chemother* 2000;46(5):741-749.
- 17-Adamsson I, Nord CE, Lundquist P, Sjostedt S and Edlund C: *Comparative effects of omeprazole, amoxicillin plus metronidazole versus omeprazole, clarithromycin plus metronidazole on the oral, gastric and intestinal microflora in Helicobacter pylori-infected patients*. *J Antimicrob Chemother* 199;44:629-640.

- 18-Buhling A, Radun D, Muller WA and Malfertheiner P: Influence of anti-Helicobacter triple-therapy with metronidazole, omeprazole and clarithromycin on intestinal microflora. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1445-1452.
- 19-Edlund C and Nord CE: A review on the impact of 4-quinolones on the normal oropharyngeal and intestinal human microflora. *Infection* 1988;16:8-12.
- 20-Nord CE: Effect of new quinolones on the human gastrointestinal microflora. *Rev Infect Dis* 1988;10:S193-S196.
- 21-Edlund C, Nord CE: Ecological effect of gatifloxacin on the normal human intestinal microflora. *J Chemother* 1999;11:50-53.
- 22-Edlund C, Brismar B and Nord CE: Effect of lomefloxacin on the normal oral and intestinal microflora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;9:35-39.
- 23-Edlund C, Sjostedt S and Nord CE: Comparative effects of levofloxacin and ofloxacin in the normal oral and intestinal microflora. *Scand J Infect Dis* 1997;29:383-386.
- 24-Nord C, Movin G and Stalberg D: Impact of cefixime on the normal intestinal microflora. *Scand J Infect Dis* 1988;20:547-552.
- 26-Arvidsson A, Leijd B, Nord CE and Angelin B: Interindividual variability in biliary excretion of ceftriaxone: effects on biliary lipid metabolism and on intestinal microflora. *Eur J Clin Invest* 1988;18:261-266.
- 27-Kager L, Brismar B, Malmborg AS and Nord CE: Imipenem concentrations in colorectal surgery and impact on the colonic microflora. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:204-208.
- 28-Eriksson G, Nord CE: Impact of topical metronidazole on the skin and colon microflora in patients with rosacea. *Infection* 1987;15:8-10.
- 29-Siegle RJ, Fekety R, Sarbone PD, Finch RN, Deery HG and Voorhees JJ: Effects of topical clindamycin on intestinal microflora in patients with acne. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:180-185.
- 30-Gines P, Rimola A, Planas R, Vagas V, Marco F, Almela M, Forne M, Miranda J, Salmern Jm et al.: Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12(4 Pt1):716-724.
- 31-Aparicio JR, Such J, Gutierrez A, Perez-Mateo M, Plaza J and Arroyo A: Development of *Escherichia coli* strains resistant to quinolones in stools of patients with liver cirrhosis submitted to selective bowel decontamination. *Med Clin (Barc)* 1999;113(7):241-245.
- 32-Ortiz J, Vila MC, Soriano G, Minana J, Gana J, Mirelis B, Novella MT, Coll S, Sabat M, Andreau M, Prats G, Sola R and Guarner C: Infections caused by *Escherichia coli* resistant to norfloxacin in hospitalized cirrhotic patients. *Hepatology* 1999;29(4):1064-1069.

SEPARATA

Julian Alvarez 2464 1° piso Dpto."4"
Capital 1425 Buenos Aires, Argentina
Te: 4823-7759
FAX: 4304-9739
E Mail: wvasen@intramed.net.ar